

THESIS

MUNICH

1968

DER SCHLAFMACHENDE EFFEKT
VON HARNSTOFFDERIVATEN

Ein Vergleich elektroenzephalographischer,
klinischer und subjektiver Befunde

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Albin Streithberger



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE DER
NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Leitung: Priv.Doz. Dr. J. Kugler
Komm.Direktor: Prof. Dr. M. Kaess

DER SCHLAFMACHENDE EFFEKT VON HARNSTOFFDERIVATEN

Ein Vergleich elektroenzephalographischer, klinischer und
subjektiver Befunde

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ALBIN STREITBERGER
aus Friesenried (Schwaben)

München 1968

Durchgeführt mit Unterstützung
der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Do. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Kaess
Dekan:	Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 9.1.1968

GLIEDERUNG

I. Problem

II. Methode

1. die Ableitungen
2. die Erfassung der Nebenwirkungen

III. Material

1. die Versuchspersonen
2. die verwandten Pharmaka

IV. Resultate

- A. Der schlafmachende Effekt von Bromadal-Bromisoval-Säften
 1. Beurteilung des Schlafes nach dem EEG
 2. Ergebnisse des Okulogrammes
 3. Quantität der Massenbewegungen
 4. Veränderungen der Pulsfrequenz
 5. Verhalten des Blutdruckes
 6. Subjektiver Befund
- B. Vergleich des Schlafverlaufes nach Harnstoffderivaten mit den Ergebnissen nach Schlafmitteln anderer pharmakologischer Substanz

V. Diskussion

1. Diskussion der Versuchsmethode
2. Diskussion der Ergebnisse

VI. Zusammenfassung

VII. Literatur

PROBLEM

Seit der Erkenntnis ihrer sedierenden Wirkung sind viele Harnstoffderivate bekannt geworden. Sie wurden auch bei der Behandlung von Epileptikern angewandt, wobei jedoch nur bei bestimmten Anfallsleiden, vorwiegend sogenannten "Temporallappenepilepsien", befriedigende Erfolge erzielt wurden (COMITIADON). Von manchen Präparaten wurden bei Dauergebrauch Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System festgestellt. Besonderes Interesse finden die Monoureide bei der Sedierung von Patienten, die nicht mit Barbituraten behandelt werden sollen.

Allgemein werden Harnstoffderivate zur Begünstigung des Schlafes und Behebung von Schlafstörungen verwandt, deren Ursachen in einer Reizüberflutung oder lokalen Irritation der reticulären Formation, sowie in einer kortikalen, affektiven oder vegetativen "arousal reaction" zu finden sind (BIRKMAYER). Sie können sowohl in Form von Tabletten, Saft als auch Suppositorien verordnet werden. Ihre schnelle Resorption im Magen-Darm-Kanal ist bekannt, der Abbau durch Hydrolyse, bzw. Deshalogenierung im Organismus nachgewiesen (UEHLEKE). Die Ausscheidung erfolgt durch den Harn.

Bei einer kurzfristigen Anwendung von Monoureiden zur Schlafförderung sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet worden. Während früherer klinischer Experimente verursachte eine Steigerung der Dosis von Harnstoffderivaten bei einigen Probanden Schwindel und einen Abfall in der durchschnittlichen Schlaftiefe bei zwei von zehn Personen (KUGLER und DOENICKE). Bei hoher Dosierung sind mitunter schwere Vergiftungsbilder mit Bewußtseinsstrübung, echten Halluzinationen und Psychosen beschrieben worden. Öfter konnte eine lange Verweildauer aufgenommener Substanz im Magen bei Carbromalvergiftung gefunden und bei längerem Gebrauch eine Kumulationswirkung nachgewiesen werden (STEGEER).

Zur Frage der teratogenen Wirkung von einzelnen Bromureiden und ihrer Kombination wurden Versuche an Hühnerembryonen vorgenommen (WURMBACH). Bromisoval und schwächer Carbromal steigerten mit Traganthlösung als Trägersubstanz in die Luftkammer injiziert die Todesrate, was bei der Kombination beider Mittel in nur geringer Weise eintrat. Zur Ausbildung spezifischer Mißbildungen kam es nicht. Ebenso wurden nach Injektion derselben Substanzen mit Öl + Netzmittel als Trägersubstanz in den Dotter weder bei den Abgestorbenen noch bei den Überlebenden besondere Mißbildungen beobachtet. Auch die Kombination der beiden Präparate in Öl + Netzmittel führte nicht zu Mißbildungen besonderer Art.

Da sich erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen substituierten Harnstoffen ergaben, versuchte man in Handelspräparaten Kombinationen, in denen Substanzen mit raschem Wirkungseintritt und solche mit langer Wirkungsdauer gemischt wurden.

Im folgenden wurde der Versuch unternommen, Wirkungsunterschiede von Ureidkombinationspräparaten mit verschiedenen Mischungsverhältnissen festzustellen, ihren schlafmachenden Effekt mit dem anderer Sedativa zu vergleichen und darzustellen.

METHODE

Zunächst wurde der Schlafverlauf nach elektroencephalographischen Befunden von zehn gesunden Versuchspersonen während der 50. bis 90. Minute nach peros Gabe von 100 mg Phenobarbital, 1000 mg eines Carbinolderivates, von 5 und 10 mg eines Benzodiazepins und nach Applikation von Harnstoffderivaten in Form von zwei und drei Tabletten und einem Suppositorium festgestellt.

Weiter wurden an zehn Personen EEG-Ableitungen, frontal - zentral, zentral - occipital, ebenfalls von der 50. bis 90. Minute nach Verabreichung von Placebo und nach Einnahme von 10 ml zweier Säfte, in denen Harnstoffderivate in verschiedenen Mengen kombiniert waren, vorgenommen. Verwendet

wurden EEG-Geräte der Firma Schwarzer. Mit einem Klebe-Elektrodenpaar, das an den äußeren Lidwinkeln der Probanden mit Kollodiumkleber befestigt wurde, wurden die Augenbewegungen, vorwiegend die horizontalen Bulbusbewegungen, mitregistriert. Gleichzeitig wurde das EKG von den oberen Extremitäten abgeleitet. Mit Hilfe eines Philips-Mikrovibrationsmessers, der mit einer unteren Extremität in Berührung stand, konnten Massenbewegungen und Myokloni aufgezeichnet und synchron mitgeschrieben werden.

Sowohl nach dem Verabreichen der Medikamente bis zum Beginn der Ableitungen als auch nach deren Beendigung wurde das Verhalten der Versuchspersonen beobachtet und der subjektive Eindruck festgehalten. Insbesondere nach Verhaltensstörungen wurden bei jedem einzelnen Test notiert, um die Quantität der Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Benommenheit, Euphorie, Kopfschmerz, Herzklopfen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Lärmempfinden, Schläfrigkeit, Erregte und Ängste, erfassen zu können.

Die Überprüfung des Blutdruckes erfolgte bei Einnahme, vor und nach der Ableitung.

Die einzelnen Experimente wurden am Spätnachmittag zwischen 16 und 18 Uhr durchgeführt. Zwischen den Versuchen an gleichen Versuchspersonen wurde ein Zeitraum von 30 Minuten eingehalten.

MATERIAL

Um einen möglichst exakter Wirkungsvergleich der Sedative anstellen zu können, wurde Wert darauf gelegt, die einzelnen Versuchsserien an gleichen Versuchspersonal vorzunehmen. Zwei von den zehn Probanden mußten im Laufe der gesamten Experimente ausgewechselt werden. Sämtliche Personen stellten sich gegen Bezahlung freiwillig zur Verfügung. Es handelte sich dabei um Dienstpersonal der EEG-Abteilung der hiesigen Klinik und dessen Bekanntenkreis. Das Alter der Versuchspersonen, fünf Frauen und fünf Männer, lag zwischen 20 und 45 Jahren.

Zur Erprobung des sedierenden Effektes der verschiedenen Zeichen verwandt. Als Schlafmittel aus der Reihe der Carbinole wurden 3-Methyl-3,4-dihydroxy-4-phenyl-butin-1 (CENTALUN, Firma C.H. Boehringer Sohn) und als Benzodiazepinderivat 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (MOGADAN, Deutsche Hoffmann - La Roche AG) gewählt.

Die Ureid-Kombinationen (SEKUNDAL) wurden von der Firma M. Woelm, Eschwege, zur Verfügung gestellt. Die verwandten Tabletten waren aus je 0,35 g Bromisovalerianylharnstoff (Bromisoval), 0,2 g Bromdiaethylacetylcarbamid (Bromadal) und 0,05 g Phenacetin zusammengesetzt. Das Suppositorium enthielt 0,2 g Bromisovalerianylcarbamid, 0,08 g Bromadal und 0,075 g Isopropylphenazon.

In den beiden Schlagsäften waren Bromadal und Bromisoval mengenmäßig verschieden mit und ohne Benzoesäuresulfidnatrium auf 100 ml gesüßten Cacao gemischt.

Im Saft I waren

- 2 g Bromisovalerianylharnstoff
- 9 g Bromdiaethylacetylcarbamid und
- 0,1 g Benzoesäuresulfidnatrium

und im Saft II

- 7 g Bromisovalerianylharnstoff und
- 5 g Bromdiaethylacetylcarbamid

enthalten.

Von jedem Medikament liegen Schlafkurven als Mittelwertskurven der zehn Versuchspersonen vor.

RESULTATE

Die Beurteilung des Schlafes erfolgte nach den erhaltenen Hirnstrombildern. Die Schlafstiefen wurden nach LOOMIS (Patientenzeichnung A, B, C, D, E) und KUGLER (Unterteilung der Stadien in 0, 1 und 2) bestimmt.

Das Wachstadium wurde mit A_0 und die Stadien der Ermüdung mit den Charakteristika der α -Diffusion und Amplitudenzunahme mit A_1 , der folgenden Amplitudenabnahme und Verringerung der α -Wellen mit A_2 bezeichnet. Bei vorübergehender Abflachung der Kurve mit dem Ersatz des α -Rhythmus durch tiefrige δ -Wellen (B_0), bei Zunahme kleiner β - und δ -Wellen (B_1) und schließlich deren Häufung und Amplitudensteigerung (B_2) waren die Kennzeichen der Einschlafphase erreicht. Während Merkmale des leichten Schlafes waren auftauchende hohe δ - und β -Wellen mit 30% der Zeit (C_0), hohe δ -Wellen mit 50% der Zeit (C_1) und fast konstante, langsame δ -Wellen (C_2). Das Stadium D, das Verhalten bei mittlerem Schlaf, war gekennzeichnet durch das Auftreten von Serien und Strecken unregelmäßiger δ -Wellen. Auch hier erfolgte die Unterteilung entsprechend der Prozentzeit der δ -Wellen: D_0 mit 30%, D_1 mit 50% und D_2 mit 80% der Zeit. Tiefer Schlaf, Stadium E, bei dem langsame, unregelmäßige und hohe, kontinuierliche δ -Wellen im EEG überwiegen, wurde von den Probanden nach Einnahme der Bromadal- Bromisoval-Säften unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht erreicht.

Auffallende und abnorme Veränderungen der Elektroencephalogramme mit Abweichungen vom nicht medikamentös geförderten Schlaf konnten nicht beobachtet werden.

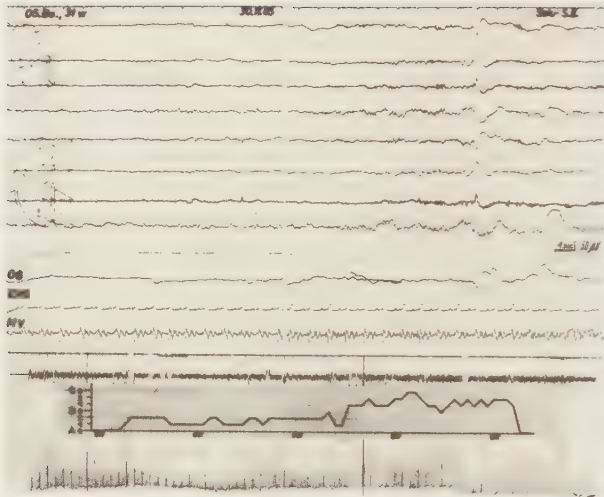


Abb. 1: Mittlere Schlafstadien mit Vertexwellen, σ -Rhythmen und K-Komplexen. Im rechten Bildteil bei rascher Tätigkeit im EEG Bulbusbewegungen und Massenbewegungen. Darunter die Schmierkurve des EEG, die Schlaf tiefenkurve in 40 sec-Intervallen und die automatische Amplitudenintegration.

Der Schlafverlauf nach den genannten Mitteln unterscheidet sich deutlich von den Ergebnissen nach Placebo. Unter Placebo wurden neben flüchtigen Phasen der Ermüdung von nur wenigen Versuchspersonen leichte und mittlere Schlafstadien erreicht, die nur kurze Zeit andauerten. Nach 10 bis 15 Minuten läßt die Schlafkurve wiederum einen raschen Abfall in leichte Ermüdungsstadien erkennen. Bei sechs Personen wurden keine Anzeichen von Schlaf im EEG ersichtlich, während unter dem Einfluß von Bromadal-Bromisoval sechs Perso-

nen in den ersten zehn Minuten der Ableitungszeit C-Stadien erreichten, teilweise für kurze Zeit in mittlere Schlafstadien verfielen und sich erst in den letzten fünf Minuten dem Wachstadium näherten (Abb. 3 und 4).

Vergleicht man die Wirkung der verschiedenen Mischungen, Saft I und Saft II, ergibt sich eine geringe Zunahme der Schlaftiefe unter dem Bromadal-Bromisoval-Saft II gegenüber der I. Kombination. Das verdeutlicht sich auch bei der Gegenüberstellung der mittleren Dauer der einzelnen Schlafstadien. Die Probanden verweilten während der Ableitung nach Saft I im Mittel 25 Minuten und nach Saft II 23 Minuten in A-Stadien. Das Zeitverhältnis von B : C : D betrug nach Bromadal-Bromisoval-Kombination I in Minuten 7 : 8 : 1 und nach der Kombination II 8 : 7 : 3. Bei letzterer ergibt sich also in der zeitlichen Stadienverteilung während 41 abgeleiteter Minuten eine Verschiebung zum mittleren Schlaf, während bei der ersten neben dem Anhalten des A-Stadiums die Dauer des C-Stadiums am größten ist (Abb. 13 und 14).

Zur Erkenntnis weiterer Wirkungsunterschiede sollte die Registrierung der Augenbewegungen dienen, die eine besondere Beziehung zu Träumen haben soll. Nach DEMENT und KLEITMAN treten typische "rapid-eye-movements" (REM-Periode) während des Träumens auf. Aus neueren Versuchen wurde bekannt, daß bei Schlafbeginn nachts und beim kurzen Schlaf am Tage - ähnlich dem Schlaf während der hier beschriebenen Versuche - volle Träume erlebt werden, ohne daß dabei Bulbusbewegungen auftreten (JARON, RECHTSCHAFFEN und WOLPERT).

Bei der quantitativen Erfassung der Bulbusbewegungen wurde hierbei zwischen raschen Augenbewegungen (RAB), die sich als steile, kurzfristige Deviationen im Okulogramm darstellen, und langsamen, pendelnden, 2 - 6 sec dauernden (LAB) unterschieden.

Langsame Augenbewegungen konnten während der Stadien A, B, und C beobachtet werden. Am häufigsten traten sie als Kriterien des Einschlafens (KUHLO) während der B-Stadien auf.

Die raschen Augenbewegungen häuften sich während des Wachstadiums, nahmen im Laufe der Ermüdung ab, sanken in der Einschlafphase auf ein Minimum und traten im C-Stadium gegenüber den langsamen Augenbewegungen wieder in den Vordergrund. Insgesamt waren Häufigkeit und Dauer der Perioden von Augenbewegungen in den Einschlafstadien am größten, wegen sie während der Schlafphasen beim normalen Nachtschlaf in Stadien mit relativ niedriger und rascher Aktivität am deutlichsten sind (JOVANOVIĆ).

Dieser Befund ergab sich sowohl während des Schlafes unter Placebo als auch nach den beiden Kombinationspräparaten. Die Unterschiede sind geringfügig. Zwei Versuchspersonen konnten sich nach dem medikamentös provozierten Schlaf an Träume erinnern. Eine Reduzierung der raschen Augenbewegungen, speziell der REM-Perioden, wie sie durch Amphetamin allein und in Kombination mit Phenobarbital gegenüber dem Spontanschlaf nachgewiesen werden konnte (RECHTSCHAFFEN und MARON), wurde nicht ersichtlich (Abb. 2).

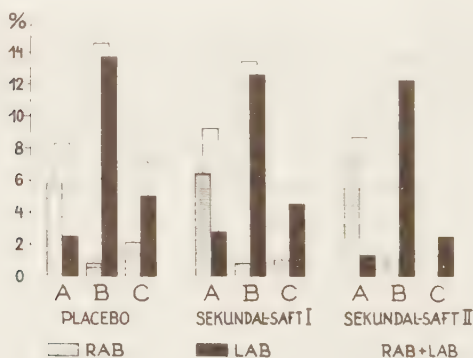


Abb. 2: Prozentualer Anteil der Perioden langsamer und rascher Augenbewegungen an der Dauer der Stadien A, B und C nach Placebo SEKUNDAL-Saft I und II.

Aus den erhaltenen Mechanogrammen ließ sich entnehmen, daß die Massenbewegungen mit zunehmender Schlafentiefe an Größe und Zahl abnahmen. Sie waren im Wachstadium am häufigsten, verringerten sich in der Einschlafphase und wurden

erst wieder nach dem Abfall der Schlaftiefe im Ermüdungsstadium deutlich. Entsprechend der unter Bromadal-Bromisoval-Saft II erreichten tieferen Schlafkurve sind auch hier die Massenbewegungen gegenüber den Ergebnissen nach Saft I vermindert. Der Schlaf ohne schlafwirksame Substanz war von vielen Bewegungen begleitet, solange kein Übergang in leichte und mittlere Stadien erfolgte (Abb. 3,4,12,13 und 14).

Kurzfristige Muskelzuckungen, Myokloni, traten nur vereinzelt, überwiegend während der B-Stadien auf und fanden sich sowohl beim medikamentös geförderten als auch beim Schlaf nach Placebo. Zur Verdeutlichung von Wirkungsunterschieden konnten sie nicht ausreichend herangezogen werden.

Das EKG ließ keine nennenswerten qualitativen Veränderungen erkennen. Mit der Schlafvertiefung nahm die Pulsfrequenz meist nur geringfügig ab. Eine deutliche Verminderung der Herzfrequenz von 90 auf 68/min, wie sie bei einer Versuchsperson auftrat, konnte nicht mit den verwandten Harnstoffderivaten in Zusammenhang gebracht werden, da bei der gleichen Person ein ähnlicher Pulsabfall während leichter Schlafstadien nach Placebo auftrat (Abb. 3). Durchschnittlich hat sich der Puls der Probanden nach beiden Säften entsprechend der größeren Schlaftiefe im Vergleich mit den Ergebnissen der Placebo-Versuchsserie verlangsamt. Die Pulskurven sinken im Mittel nach einer Anfangsfrequenz von 75/min auf ein Minimum von 70-68/min während des Maximums der Schlaftiefe. Mit zunehmendem Erwachen ist wiederum eine geringe Steigerung der Frequenz erkennbar (Abb. 12,13,14).

Die Blutdrucküberwachungen ergaben geringe Amplitudenerniedrigungen unmittelbar nach dem Schlaf. Vom Zeitpunkt der Einnahme des Mittels bis zum Ableitungsbeginn war keine eindeutige Verringerung des Blutdruckes an den Probanden feststellbar.

Starke Nebenwirkungen wie Erbrechen, Gangstörungen und Krämpfe verursachten beide Präparate nicht. Sowohl nach Einnahme von Saft I als auch von Saft II klagten zwei Pro-

landien kurz vor der Ableitung über Schwindel. Nach Applikation von Saft I gab eine Versuchsperson als Beschwerde Kopfschmerzen an, die sie auch noch nach der Ableitung hatte, und eine weitere Person äußerte nach der Ableitung, daß es ihr übel sei. Saft II löste bei den Probanden vermehrt Müdigkeit vor den Ableitungen aus.

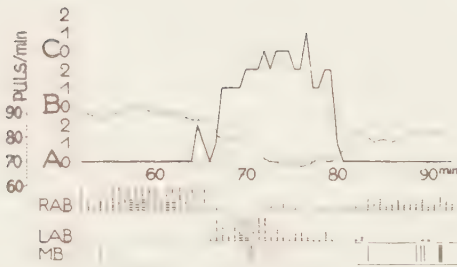
Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über das Alter, das Geschlecht und den subjektiven Befund jeder einzelnen Versuchsperson vor und nach den Ableitungen der drei Versuchsserien.

SUBJEKTIVER BEFUND

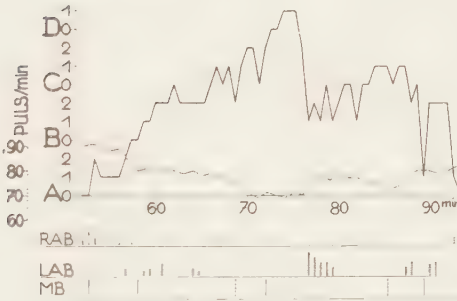
VERSUCHSPERSONEN		PLACEBO					SEK.-SAFT I					SEK.-SAFT II				
	Alter Geschlecht	Müdigkeit	Benommenheit	Kopfschmerzen	Ubelkeit	Schwindel	Müdigkeit	Benommenheit	Kopfschmerzen	Ubelkeit	Schwindel	Müdigkeit	Benommenheit	Kopfschmerzen	Ubelkeit	Schwindel
FA. Ru.	25 m						vn				v	v				
FR. In.	41 f						vn v					v				
LA. Me.	40 f	n v						vn				n v				
LE. He.	22 f	n v v					vn					v				
LU. No.	26 m															
NI. Wo.	26 m						v				v	v				v
OS. Be.	30 f		n					n				v				
PR. Lu.	27 m											v				
SC. Ha.	26 f															
SC. He.	26 f						v					v				v

v = vor Ableitung, n = nach Ableitung

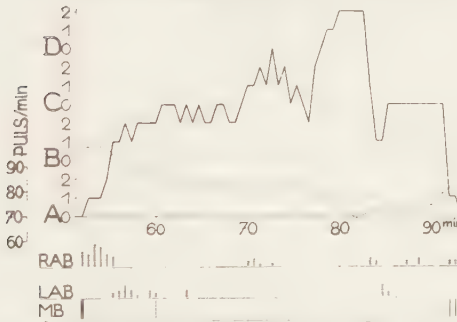
Abb. 3 und 4: Schlaf-tiefenkurven in 40 sec-Intervallen mit Puls-kurven (gestrichelt) der Versuchspersonen LE.He., 22 Jahre, und SCH.H., 26 Jahre, 50 Minuten nach Einnahme von Placebo, 10 ml SEKUNDAL-Saft I und II. RAB = rasche, LAB = langsame Augenbewegungen: 1 Punkt = 1 Bewegung. MB = Massenbewegungen: Drehbewegungen wurden als Doppelstriche, Myokloni gestrichelt dargestellt.



PLACEBO

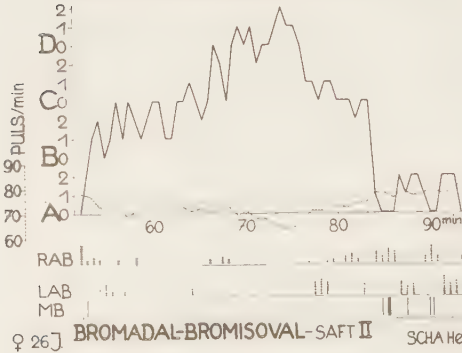
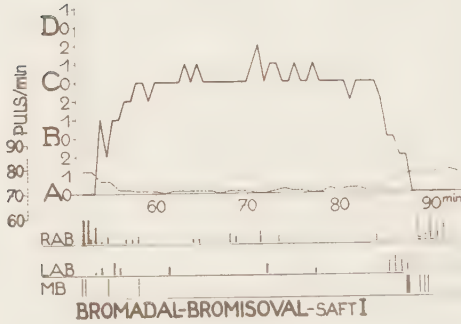
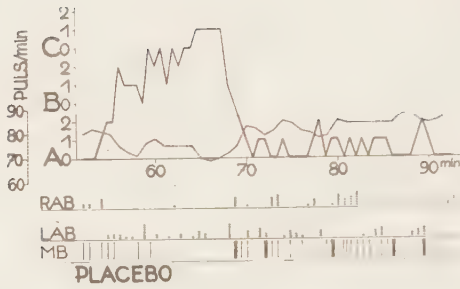


BROMADAL-BROMISOVAL-SAFT I



BROMADAL-BROMISOVAL-SAFT II

LEHc



Zur eigenen Orientierung wurden Schlafkurven nach Gabe von Sedativa anderer pharmakologischer Substanz aus elektroencephalographischen Befunden der gleichen Versuchspersonen gewonnen. Sie ermöglichen als Mittelwertskurven einen Vergleich mit dem sedierenden Effekt der Harnstoffderivate. Die Ableitungen blieben dabei auf die Registrierung des Hirnstrombildes beschränkt. Die Folge der Abbildungen entspricht der Reihenfolge, in der die Versuchsserien vorgenommen wurden (Abb. 5 - 14).

Die Kurve, die sich nach Applikation von 100 mg Phenobarbital ergab, diente als Maß für einen vergleichbaren, befriedigenden, schlafmachenden Effekt. Eine befriedigende Wirkung konnte auch von dem verwandten Carbinolderivat durch hypokinegraphische Untersuchungen (ZINIGRAF) und durch klinische und elektroencephalographische Erfahrungen (HORSTMANN) bestätigt werden. Durch beide Präparate wurden nach rund zehn Ableiteminuten B-Stadien erreicht. Die Mittelwertskurven bilden dann eine unruhige Kontinua und kehren nach weiteren 20 Minuten langsam - die Phenobarbitalkurve etwas rascher - zum Wachstadium zurück (Abb. 5 und 6).

Beide Kurven zeigen einen deutlich tieferen Schlaf als die später gewonnene Placebokurve, die mit reichlichen Schwankungen zwischen den Ermüdungsstadien A_1 und A_2 einen flachen Verlauf zeigt (Abb. 12).

In tiefere Schlafstadien erstreckt sich die Mittelwertskurve nach 5 mg des Benzodiazepinderivates, das sich nach eingehenden Untersuchungen als gutes Schlafmittel erwiesen hatte (HARRER). Ihr Verlauf ist mit einem Gipfel im C_0 -Stadium nach der 20. Ableiteminute dreieckig. Nach Einnahme der doppelten Dosis dieses Mittels wurden von den Probanden häufiger D- und E-Stadien erreicht. Der Rückgang des Schlafverlaufes in Ermüdungsstadien erfolgte später als nach der ersten Dosis, in der 40. Minute der Ableitungszeit (Abb. 7 und 8).

Ein ähnliches Ergebnis wurde nach Gabe von Harnstoffderivaten erreicht. Nach zwei Tabletten ergab sich im Mittel eine ebenfalls dreieckig verlaufende Schlafkurve, deren

Gipfel im B₁-Stadium liegt. Eine Steigerung der B₁ auf zwei Tabletten führte gegenüber der ersten Dosis auch zu einer Verzögerung der Aufwachphase durch längeres Verweilen in B-Stadien. Die Mittelwertskurve zeigt einen raschen Anstieg nach B₀, eine leicht ansteigende Kontinua mit Schwankungen in den B-Stadien und nach der 30. Ableiteminute einen plötzlichen Abfall. Die D-Stadien wurden häufiger erreicht als nach zwei Tabletten, die C-Stadien wurden geringer (Abb. 9 und 10).

Eine der Phenobarbitalkurve ähnliche ist die nach Applikation von Harnstoffderivaten in Form eines Süßchens erhaltene Mittelwertskurve. Jedoch kam es hierbei zu einer deutlicheren Ausbildung eines Gipfels, der vor der 30. Ableiteminute zwischen B₁ und B₂ liegt. Neben A-Stadien verweilten die Probanden am längsten in B-Stadien, verfielen aber auch teilweise für kurze Zeit in mittleren und tiefen Schlaf (Abb. 11).

Der mittlere Schlafverlauf nach Einnahme der Bromal-Bromisoval-Säfte erstreckt sich gegenwärtig über die gesamte Ableitedauer. In der Mittelwertskurve nach Verasacreichung des II. Saftes kam es nach der 30. Minute der Ableitung zur Bildung eines zusätzlichen Gipfels zwischen B₂ und C₀ (Abb. 13 und 14).

Abb. 5 - 14: Schlafstiefen-Mittelwertskurven der 10 Versuchspersonen von der 50. bis 90. Minute nach Einnahme der angegebenen Schlafmittel; daneben die durchschnittliche Dauer der Schlafstadien in Blockform.

Zu Abb. 12 - 14: Pulskurven, Anzahl der HAB, LAB (rascher und langsamer Augenbewegungen) und MB (Massenbewegungen) wurden ebenfalls als Mittelwerte von 10 Versuchspersonen dargestellt.

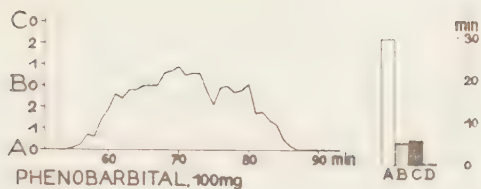


Abb. 5

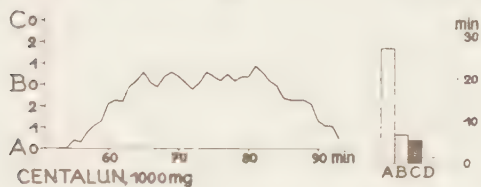


Abb. 6



Abb. 7

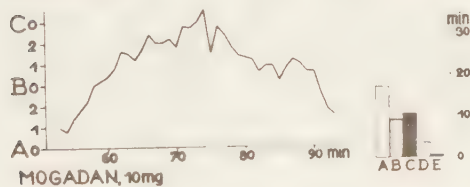


Abb. 8

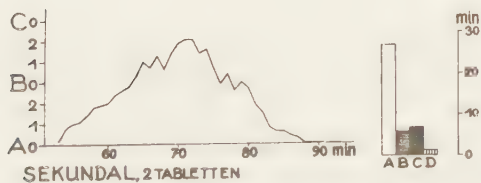


Abb. 9

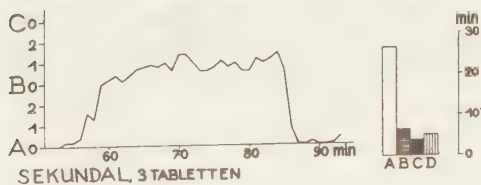


Abb. 10



Abb. 11

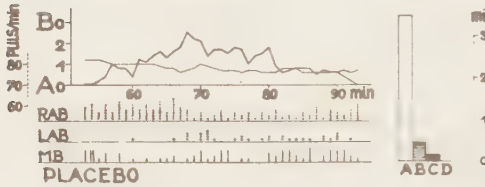


Abb. 12

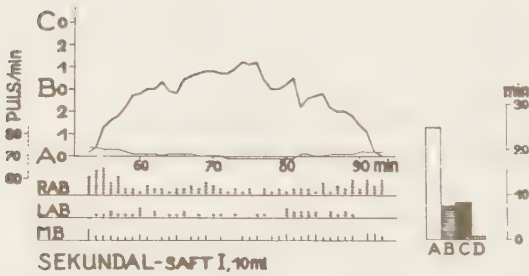


Abb. 13

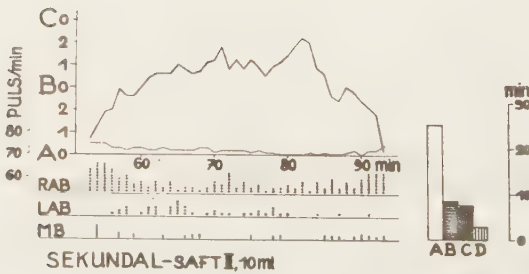


Abb. 14

DISKUSSION

Durch die laufenden Experimente am gleichen Versuchspersonal, die einen guten Vergleich ermöglichen sollten, kann der Verdacht einer gesteigerten Gewöhnung der Probanden an die Versuchsmethoden mit der Folge einer erhöhten Bereitschaft zum Schlafen im Ablauf aller Versuchsserien nicht ausgeschlossen werden. So verfielen zwei Versuchspersonen, die während der anfänglichen Experimente mit nur flüchtigen Erwünschungsstadien auf Schlafmittel reagierten, bei den letzten Versuchen mit Bromadal-Bromisoval-Säften bereits in leichten Schlaf, wobei es fraglich scheint, ob dieser Effekt allein den letztverwandten Mitteln zuzuschreiben ist.

Nach Kenntnis der Befunde an den Versuchspersonen wurden beide Bromadal-bromisoval-Säfte auch zu den routinemäßigen Schlafableitungen des Elektroencephalogrammes an Patienten der Klinik verabreicht. Bei den Patienten, denen die Ableitmethoden völlig ungewohnt waren und häufig ängstlich oder erregt die Ableitungen an sich ergehen ließen, bewirkten beide Mittel erst nach der 10. oder 20. Ableitungsminute, bzw. 60. - 80. Minute nach Einnahme einen leichten bis mittleren Schlaf, der häufig in einer kürzeren Phase verlief oder starke Schwankungen in seinem Ablauf zeigte.

ZUSAMMENFASSUNG

An zehn Versuchspersonen wurden Ureidkombinationspräparate aus Bromisovalerianylharnstoff und Bromdiäthylacetylcarbamid erprobt. Sie wurden in Form zweier Säfte mit mengenmäßig verschiedenen Zusammensetzungen beider Harnstoffderivate mit und ohne Zusatz von Benzoesäuresulfinidnatrium verabreicht. Die Prüfungsdosis betrug 10 ml. Von der 50. bis 90. Minute nach Einnahme wurde das EEG, EKG, Okulo- und Mechanogramm an den Probanden abgeleitet.

Beide Säfte, sowohl Saft I mit 2 g Bromisovalerianylharnstoff, 9 g Bromdiaethylacetylcarbamid und 0,1 g Benzoesäuresulfinidnatrium mit gesüßtem Cacao auf 100 ml gemischt als auch Saft II mit 7 g Bromisovalerianylharnstoff und 5 g Bromdiaethylacetylcarbamid ohne Benzoesäuresulfinidnatrium, bewirkten einen leichten bis mittleren Schlaf. Der sedierende Effekt beider Kombinationen konnte durch vergleichende Kontrollmaßnahmen am gleichen Versuchspersonal mit Placebo eindeutig bestätigt werden. Der von ihnen induzierte Schlaf ließ im Hirnstrombild und im Okulogramm keine Abweichungen von physiologischen Schlafmustern erkennen. Das EKG blieb qualitativ unverändert. Die Abnahme der Massenbewegungen während des Schlafes nach beiden Mitteln gegenüber den Ergebnissen nach Placebo bestätigte ihre schlafmachende Wirkung. Starke Nebenwirkungen riefen beide Präparate nicht hervor.

Die Änderung des Mischungsverhältnisses beider schlafwirksamen Komponenten durch Steigerung des Anteiles von Bromisovalerianylharnstoff von 2 g auf 7 g, Verminderung von Bromdiaethylacetylcarbamid von 9 g auf 5 g und Weglassen der 0,1 g Benzoesäuresulfinidnatrium im Saft II bewirkte einen etwas tieferen Schlaf als Saft I und löste vermehrt Müdigkeit vor der Ableitung bei den Versuchspersonen aus.

In der Gegenüberstellung der Schlaftiefendarstellungen als Mittelwertskurven aus Versuchsergebnissen von je 10 Probanden sind Bromisovalerianyl - Bromdiaethylacetylcarbamid - Kombinationen auch in Form von Tabletten mit Zusatz von 0,05 g Phenacetin und in Form von Suppositorien mit 0,075 g Isopropylphenazon dem schlafmachenden Effekt von 100 mg Phenobarbital und 1000 mg eines Carbinolderivates, 3-Methyl-3,4-dihydroxy-4-phenyl-butan-1, vergleichbar, haben jedoch eine geringer sedierende Wirkung als 5 mg und 10 mg des Benzodiazepinderivates, 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

LITERATUR

BIRKMAYER, W.:

Schlaflosigkeit als Zivilisationsschaden
Österr. Ärztez., 16 (1961)

DEMENT, W. C. und N. KLEITMANN:

zitiert in "Sleeping and Waking" by I. OSWALD,
(1962)
Elsevier Publishing Company, Amsterdam-New York

HARRER, G.:

Zur Methodik der klinischen Prüfung von Schlaf-
mitteln
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 15 (1965),
1152-1154

HORSTMANN, W.:

Klinische und elektroencephalographische Er-
fahrungen mit Kö 339 (3-Methyl-3,4-dihydroxy-
4-phenyl-butin-1) im Kindesalter
Med. Klinik, 30 (1963), 1234-1236

JOVANOVIĆ, U. J.:

Der normale, abnorme und pathologische Schlaf
- Polygraphische Registrierungen -
"Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für
innere Medizin, 71. Kongreß 1965", 807-819,
Verlag von J. F. Bergmann, München

KUGLER, J.:

Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage
(im Druck)

KUGLER, J. and A. DOENICKE:

Amplitudes and Evoked Responses in the EEG in
Humans during Sleep and Anesthesia
Progress in Brain Research, Vol. 18: "Sleep
mechanisms", edited by K. AKERT, C. BALLY and
J. P. SCHADE (1965), 178-182
Elsivier Publishing Company, Amsterdam-London-
New York

KUNLO, W.:

Das Hirnstrombild im Schlaf
Münch. Med. Wochenschr., 38 (1965) 1842-1849

LOOMIS, A. L.:

zitiert in "Elektroencephalographie in Klinik
und Praxis" von J. KUGLER
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage
(im Druck)

MARON, L., A. RECHTSCHAFFEN and E. A. WOLPERT:

Sleep cycle during napping
Arch. gen. Psychiat., 11 (1964), 503-508

RECHTSCHAFFEN, A. and L. MARON:

The effect of amphetamine on the sleep cycle
Elektroenceph. clin. Neurophysiol., 16 (1964),
438-445

STEGE, F.:

Diagnostische Probleme um ein altbekanntes
Schlafmittel: Akute Carbromalvergiftung
Fortschr. Med., 24 (1965), 969-970

UEHLEKE, H.:

Stoffwechsel und Wirkung von Arzneimitteln
Forsch. und Praxis, 50 (1965), 2771-2784

WURLBACH, H.:

Zur Frage der teratogenen Wirkung von Schlaf-
mitteln
Deutsche Ärztez., 48 (1965), 2655-2662

ZICKGRAF, H.:

Das Hypokinegramm im Vergleich zum doppelten
Blindversuch bei der Beurteilung eines neuen
Schlafmittels
Ärzt. Forsch., 18 (1964), 427-429

Herrn Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des
Themas, die Auswertung der elektroenzephalographischen
Ergebnisse und für die gewährten Ratschläge, Diskussionen
und Anleitungen.

LEBENS LAUF

Am 16. Juni 1941 wurde ich als Sohn des Volksschullehrers Wenzel Streitberger und seiner Frau Franziska, geb. Petermann, in Wirschitz, Kr. Luditz, geboren. Nach der Vertreibung aus dem Sudetengau 1946 besuchte ich vier Jahre die Volksschule in Friesenried und anschließend das Humanistische Gymnasium in Kaufbeuren. 1961 legte ich dort das Abitur ab und begann das Medizinstudium in Erlangen, wo ich 1964 das vorklinische Studium mit dem Physikum abschloß. Das klinische Studium habe ich in Erlangen, Würzburg und München betrieben.

